АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСАКОВА ДИЛНОЗАХОН БАХТИЁРОВНА

БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ ВА САРАТОН ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ, ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ПРОГНОЗЛАШДА ЯНГИ ИННОВАЦИОН ТЕХНОЛОГИЯЛАР

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

АНДИЖОН – 2022

УЎК: 618.146-006.0-036.13/:616-006.6-07

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor philosophy (PhD)

Исакова Дилнозахон Бахтиёровна
Бачадон бўйни саратони ва саратон олди касалликларини эрта ташхислаш, профилактикаси ва прогнозлашда янги инновацион технологиялар..... 3

Исакова Дилнозахон Бахтиёровна
Новые инновационные технологии в ранней диагностике, профилактике, прогнозировании предраковых и раковых заболеваний шейки матки..... 22

Isakova Dilnozaxon Bakhtiyorovna
New innovative technologies in early diagnosis, prevention, prediction of precancerous and cancerous diseases of the cervix…..... 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works.……..... 43

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСАКОВА ДИЛНОЗАХОН БАХТИЁРОВНА

БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ ВА САРАТОН ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ, ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ПРОГНОЗЛАШДА ЯНГИ ИННОВАЦИОН ТЕХНОЛОГИЯЛАР

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

АНДИЖОН – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1191 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) тилда Илмий кенгаш вебсаҳифасида (adti.uz) ва «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz) ахборот таълим порталида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Мамарасулова Дилфузахон Закиржановна** тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	**Якубова Олтиной Абдуганиевна** тиббиёт фанлари доктори, доцент
	Узбекова Нелли Рафиковна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «9» декабр соат 10⁰⁰даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50, e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (1 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел.: (+998) 74-223-94-50.

Диссертация автореферерати 2022 йил «28» ноябр да тарқатилди.
(2022 йил «28.11» даги 3 -сонли баённомаси).

Х.Х. Турсунов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.А. Жураева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Н.С. Мамасолиев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бачадон бўйни саратони (ББС) дунё бўйлаб аёллар орасида тўртинчи энг кенг тарқалган саратон бўлиб, 2020 йилда 604 000 та янги касалланиш ҳолатлари қайд этилган[1]. Ҳозирги вақтда 40 ёшгача бўлган ёш аёлларда касалланишнинг ўсиши кузатилмоқда. Айниқса, 29 ёшгача бўлган аёлларда бачадон бўйни саратони билан касалланишнинг ўсиши сезиларли бўлиб, йиллик ўсиш 2,1%ни ташкил қилмоқда. Ҳар йили 300000 дан ортиқ аёл бачадон бўйни саратонидан вафот этади. 2020 йилда касалланишнинг янги ҳолатлари ва ўлим ҳолатларининг қарийб 90 фоизи паст ва ўрта даромадли мамлакатларда содир бўлган. Ўзбекистонда бачадон бўйни саратони тарқалиши бўйича барча ёшдаги аёллар орасида иккинчи ўринда, туғиш ёшидаги аёллар орасида ўлим холатлари сабабларига кўра эса кўкрак саратонидан кейин иккинчи ўринда туради. Ушбу ўлим холатларининг аксарияти кеч ташхис қўйиш билан боғлиқ. Шу муносабат билан бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини аниқлаш, ташхислаш ва профилактикасини такомиллаштириш энг долзарб масалалардан ҳисобланади.

Жаҳон амалиётида ҳозирги вақтда бачадон бўйни саратонини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар энг долзарб бўлиб қолмоқда, турли хил оқсиллар экспрессиясининг диагностик, прогностик ва иммунологик аҳамияти ўрганилмоқда, бу диагностик ва прогностик биомаркерларни, шунингдек, профилактик таъсир учун нишонларни аниқлаш учун қўшимча имкониятлар яратиши мумкин. Саратон билан боғлиқ бўлган биомаркерларни аниқлаш мақсадида биоинформатиканинг комплекс воситаларидан фойдаланган ҳолда Gene Expression Omnibus (GEO) геном маълумотлар тўплами тадқиқ қилинмоқда. Кенг миқёсли скрининг маълумотлар тўпламидан фойдаланиб бачадон бўйнининг саратон олди зарарланишларини эрта ташхислаш учун миллий моделлар, шунингдек ББСнинг олдини олиш бўйича масофавий ўқитиш ва теле-менторлик дастурлари ишлаб чиқилмоқда.

Жаҳон амалиётида ҳозирги вақтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Ушбу йўналишда, хусусан, бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини эрта ташхислаш ва профилактикаси натижаларини яхшилашда ижобий натижаларга эришилган. Шу билан бирга, кўрсатилаётган даволаш ва профилактик ёрдамни яхшилаш учун ББС скринингини оптималлаштириш бўйича далилларга асосланган натижалар талаб қилинади. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш вазифалари белгиланган[2]. Ушбу вазифаларни амалга

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

[2] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

ошириш, жумладан, бачадон бўйни саратонини эрта ташхислаш ва прогнозлашга янги инновацион ёндашув орқали даволаш ва профилактика натижаларини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда ушбу йўналишда қабул қилинган бошқа меъёрий-хуқуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда бачадон бўйни саратони ташхиси клиник, инструментал, лаборатор ва бошқа тадқиқот усулларидан фойдаланган ҳолда комплекс тарзда амалга оширилади (Мирдадаева Д.Д., 2017; Алмухамедова Б.Г., 2018; Рахманова Ж.А., 2019).

Адабиётларнинг асосий маълумотларига кўра, диагностиканинг Папаниколау бўйича цитологик усулининг аниқлиги 30-80% оралиғида, спецификлиги эса 86 дан 100% гача (Горяева А.Э., Петров Ю.А., 2018), аммо кўпинча сохта қониқарли натижалар ҳам мавжудлигини инкор этиб бўлмайди.

Цитологик скрининг дастурларининг самарадорлиги бўйича дунёнинг кўплаб мамлакатларида етарли миқдордаги тадқиқотлар мавжуд. Мисол учун, илк марта бачадон бўйни саратонининг цитологик скрининги 1949 йилда Канада провинсиясида ўтказилган бўлиб (Британия Колумбияси), 35 йил давомида ўтказилган цитологик скрининг натижасида бачадон бўйни саратони билан касалланиш 78 фоизга, ўлим даражаси 72 фоизга, 1990 йилга келиб эса, мос равишда 80 ва 75 фоизга камайган. 50-йилларда АҚШ ва Хитойда, 60-йиллардан Япония, Финляндия, Швеция, Исландияда, 70-йиллардан Германия, Бразилия ва бошқа мамлакатларда амалга оширила бошланган (Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J.).

Германия, Хитой, Австрия, Канада, АҚШ ва бошқа мамлакатларда давлат даражасида цитологик скрининг дастурларининг жорий этилиши бачадон бўйни саратони билан касалланиш даражасини сезиларли даражада камайтирган.

M.Boon (2019) Нидерландияда 35-55 ёшдаги барча аёлларда (370000) ўтказилган скрининг дастури 1338 нафарида интраэпителиал, 259 нафарида

эса инвазив бачадон бўйни саратонини аниқлашга имкон берганлигини таъкидлайди.

1979-1985 йилларда Беларусда ўтказилган цитологик скрининг, тадқиқотда аёлларнинг 80% гача қамраб олиш имконини берди, бу эса 11,5% ҳолларда интраэпителиал ББСни аниқлаш имконини берган.

Россия Федерациясида цитологик скрининг оммавий профилактик текширувнинг таркибий қисми сифатида гинекологик текширув билан 1964 йилдан ўтказила бошланган ва марказлаштирилган цитологик лабораториялар ташкил этилган кўплаб иттифоқ республикаларида кенг тарқалган.

Ўзбекистонда инсон папилломавирусини (ИПВ) аниқлаш билан бачадон бўйни саратони скринингининг биринчи тажрибаси 2010 йилда ўтказилган (Абдихакимов А.Н., 2010). Ўзбекистонда олиб борилган профилактика ишлари ва ИПВ ассоциацияси натижаларини таҳлил қилиш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотларда SCC маркерини бачадон бўйни саратон олди ва фон касалликларини прогнозлашда қўллаш етарли даражада ўрганилмаган. Алмухамедова Б.Г. ва ҳаммуаллифлар (2018) Ўзбекистонда бачадон бўйни саратони скринингининг асосий муаммоларини ўрганиб чиқиб, уни амалга оширишда қўллаб-қувватлаш ва муваффақиятни таъминловчи ахборот тизимини яратиш билан уни тўғри ташкил этиш методологияси бўйича чора-тадбирлар кўришни таклиф қилганлар.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, бачадон бўйни саратонини олдини олиш ва канцерогенезнинг дастлабки босқичларини ташхислаш ҳали ҳам энг муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Шу муносабат билан, дисплазия ва бачадон бўйни саратонини эрта ташхислаш ва прогноз қилишнинг инновацион ёндашувларини ишлаб чиқиш замонавий фаннинг долзарб муаммоси ва ўрганилмаган масалалари ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини эрта ташхислаш ва олдини олиш учун инновацион технологиялар» мавзуси доирасида бажарилган (0011997-сонли ИТИ).

Тадқиқотнинг мақсади бачадон бўйни дисплазияси ва саратонини эрта ташхислаш ва башорат қилишга янгича инновацион ёндашув орқали Ўзбекистон шароитида қўлланиладиган ва самарали бўлган, бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини скринингини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистоннинг Андижон вилояти мисолида аёлларда бачадон бўйни саратони ривожланиши нуқтаи назаридан бачадон бўйни эпителийси патологиясининг турли вариантлари частотаси ва бирламчи скрининг самарадорлигини, инсон папиллома вируси тести хамда Папаниколау усули бўйича цитологик текширишнинг сезгирлиги ва спецификлигини аниқлаш;

Ўзбекистоннинг Андижон вилояти моделида ББС скрининги доирасида CIN-DIAG тезкор тестидан фойдаланиш имкониятларини баҳолаш;

хамрох жараёнлари ва цитологик тасдиқланган дисплазияси бўлган 25-65 ёшдаги аёлларда, бачадон бўйни саратони хавфи нуқтаи назаридан, бачадон бўйни эпителиал ҳужайралари томонидан P16INK4A оқсили экспрессиясини аниқлашнинг ахборотлилигини баҳолаш;

бачадон бўйни эпителиал патологияси бўлган аёлларни даволаш тактикасини ишлаб чиқиш жараёнида SCC онкомаркерининг зардобдаги концентрациясидан фойдаланиш имкониятини таҳлил қилиш;

Ўзбекистоннинг Андижон вилояти моделида бачадон бўйни саратонини скрининг қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2021-йилларда профилактик кўрикдан ўтказилган Андижон шаҳридаги 10716 нафар аёллар, шунингдек, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига бачадон бўйнининг саратон олди ва саратон касалликлари бўйича мурожаат қилган барча беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети эпидемиологик, клиник, лаборатор, инструментал, морфологик ва цитологик тадқиқот усуллари натижаларини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда эпидемиологик, умумклиник, биохимик, инструментал, махсус, морфологик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Андижон вилояти моделида биринчи поғона сифатида ИПВ тестини ва Папаниколау усули бўйича цитологик текширувни қўллаш хамда ушбу усулларнинг сезгирлиги ва спецификлигини аниқлаган ҳолда бачадон бўйни саратонини скрининг қилиш имконияти аниқланган;

эпителиал метаплазия хавфи юқори бўлган аёлларни ажратиш мақсадида скринингнинг иккинчи поғонаси сифатида CIN-DIAG тезкор тестидан фойдаланиш имконияти аниқланган;

бачадон бўйни саратони ривожланиш хавфининг юқори белгиси сифатида бачадон бўйни эпителиал ҳужайралари томонидан P16INK4A оқсили экспрессиясини аниқлашнинг ахборотлилиги баҳоланган;

бачадон бўйни саратони ривожланиш хавфи нуқтаи назаридан ИПВ тести ёки цитологик текшируви ижобий бўлган аёллар зардобида SCC онкомаркерини аниқлаш мақсадга мувофиқ эмаслиги исботланган;

скрининг давомида патология аниқланган аёлларга эрта ташхис қўйиш ва даволаш учун бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини скрининг тактикаси алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

скринингнинг биринчи босқичи сифатида цервикал суртмада ПЗР усулида ИПВ тести ва Папаниколау усулида цитологик текширув ўтказиш мақсадга мувофиқлиги ва салбий натижалар бўлса, 5 йилдан кейин такрорий скрининг ўтказиш асосланган;

ИПВ тести ва цитологик текширувнинг ижобий натижаси бўлган аёлларда бачадон бўйни эпителиал метаплазияси хавфини аниқлаш учун тезкор CIN-DIAG тестини ўтказиш, салбий натижа бўлса, 3 йилдан кейин қайта скрининг қилиш тавсия этилган;

эпителиал метаплазия белгилари бўлган аёлларда бачадон бўйни эпителиал ҳужайралари томонидан P16INK4A оқсили экспрессиясининг мавжудлиги бачадон бўйни саратони ривожланиш хавфини 48 мартага ошириши, бу эса агрессив тактикани талаб қилиши аниқланган;

ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш колпоскопияга бўлган эҳтиёжнинг камайиши фонида бачадон бўйни саратон олди ва саратон патологияларини эрта босқичда аниқлаш имконини бериши, бу эса саратон касаллиги ва ўлимни камайтиришга ёрдам бериши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги беморлар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонлари, замонавий лаборатория ва инструментал ташхисот усулларидан фойдаланилганлиги, замонавий эпидемиологик, методологик ёндашувлар қўлланилганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар ва таклифлар назарий аҳамиятга эга бўлиб, бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларининг пренозологик белгиларини аниқлашга имкон берувчи эпидемиология ва скринингнинг минтақавий хусусиятлари, эрта ташхислаш имкониятлари тўғрисидаги мавжуд назарий билимларни кенгайтиришга муҳим ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, скринингнинг биринчи поғонаси сифатида ИПВ тести ва Папаниколау усули бўйича цитологик текширувдан, иккинчи босқичи сифатида эса Андижон вилояти моделида ушбу усулларнинг сезгирлиги ва спецификлигини аниқлаш билан CIN-DIAG тезкор тестидан фойдаланган ҳолда скрининг қилиш имконияти аниқланганлиги, скрининг ва профилактика тизимини оптималлаштириш, шунингдек, касалликнинг оғир шаклларини камайтириш учун бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини скрининг тактикасини ишлаб чиқиш алгоритмини ишлаб чиқишишга ёрдам берган бачадон бўйни саратони ривожланишининг юқори хавфи белгиси сифатида бачадон бўйни эпителиал ҳужайралари томонидан P16INK4A оқсили экспрессиясини аниқлаш ахборотлилиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон шароитида бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини скринингни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бачадон бўйни эпителийсининг саратон олди патологиясини скрининг қилиш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 июлдаги 08-20182-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликлари учун скрининг тизимини оптималлаштириш имконини берган;

олинган илмий натижалар Андижон вилоят перинатал маркази ва Андижон шаҳар кўп тармоқли марказий поликлиникаси амалий фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 июлдаги 08-20182-сон маълумотномаси). Жорий этиш натижалари бачадон бўйни саратонини барвақт аниқлашни яхшилашга, беморнинг шифохонада бўлиш муддатини қисқартиришга, радикал даволаш натижалари ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқот натижаларининг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг апробацияси ва чоп этилган илмий ишлар, диссертациянинг ҳажми ва таркиби тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Бачадон бўйни саратон олди ва саратон касалликларини эрта ташхислаш ва олдини олиш муаммосининг замонавий ҳолати”** деб номланган биринчи бобида бачадон бўйни саратони патогенези, эпидемиологияси ҳақидаги замонавий ғоялар ўз аксини топган. Скрининг дастурлари ва қўлланиладиган усуллар, уларнинг ишончлилиги, диагностик ва прогностик аҳамияти, шунингдек, турли мамлакатларда синовдан ўтган ва фойдаланиш учун тавсия этилганлар дастурлар ҳақида маълумотлар келтирилган. Кейинчалик ўрганиш ва ишлаб чиқишни талаб этадиган, муҳокамали ҳамда ҳал этилмаган масалалар кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган аёлларнинг таргет когортаси, тадқиқот дизайни ва усуллари баён этилган. Тадқиқот Андижон вилояти моделида ўтказилган.

Ушбу тадқиқот давомида 2020-2021 йиллар давомида. 25-65 ёшдаги (ўртача ёши - 43,28±3,82 ёш) гинекологик патологияни кўрсатадиган шикоятлари бўлмаган ва бачадон бўйни эрозив шикастланиши бўлмаган 10716 нафар аёл текширилди.

Барча текширилган аёллар цервикал шиллиқ қават ҳужайраларида ИПВ аниқлаш учун ПЗР тестидан ўтказилди. Ҳужайралар махсус чўтка билан

олинган. Натижада ИПВ-мусбат (ИПВ+) ва ИПВ-салбий (ИПВ-) аёллар гуруҳлари аниқланди. Шунингдек, барча субъектлар шиллиқ қават эпителийсининг ҳолатини визуал аниқлаш учун гинекологик кўзгуларда бачадон бўйни текширувидан ўтказилди ва Папаниколау усули билан цитологик текширувдан ўтказилди.

Текширув давомида барча текширилган аёллар бачадон бўйни шиллиқ қавати ўзгармаган (ПАП-) ва бачадон бўйни шиллиқ қаватида эрозив ўзгаришлар (ПАП+) бўлган гуруҳга бўлинган.

ИПВ+ ва ПАП+ гуруҳларига киритилган барча аёллар колпоскопия ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг биопсиясидан ўтказилди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳлардаги барча аёллар тезкор CIN-DIAG тестидан ўтказилди, SCC ўсимта белгисини аниқлаш ва P16INK4A оқсил ифодасини аниқлаш.

LSIL аниқланганда, бачадон бўйни шиллиқ қаватининг таъсирланган ҳудудини електрокоагуляция қилиш, HLSIL - электроконизация, карциномалар - гистеректомия ўтказилди. Тадқиқот давомида диагностика тактикаси алгоритмига қараб, бачадон бўйни патологиясини даволашнинг турли усулларига кўрсатмаларга эга бўлган аёллар сони қайд этилди.

Цитологик текширув эксфолиатив цитология усули билан ўтказилди.

ИПВ ни аниқлаш суюқ цитология учун тўплам билан олинган материалда вирусли ДНКни кучайтириш билан ПЗР орқали амалга оширилди.

Биопсия колпоскопия пайтида бачадон бўйни шиллиқ қаватида ўтказилди.

Гинекологик текширув вақтида бачадон бўйни шиллиқ қаватининг метапластик эпителиал ҳужайраларини аниқлаш учун ўзгартирилган экспресс тест - **CIN-DIAG тести** ўтказилди.

Бачадон бўйни шиллиқ қаватининг эпителиал ҳужайралари томонидан **P16INK4A оқсилининг экспрессиясини аниқлаш** иммуноцитохимик текширув орқали амалга оширилди.

SCC ўсимта белгисини аниқлаш иммунофермент (ИФА) таҳлили орқали амалга оширилди.

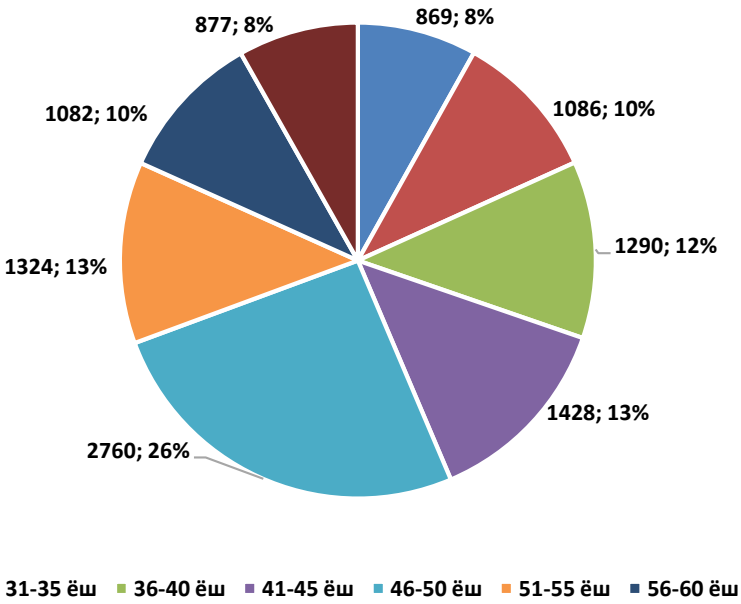
Олинган барча маълумотлар Microsoft Office 2007 муҳаррири иловалари ёрдамида статик таҳлилдан ўтказилди.

Диссертациянинг учинчи бобида бачадон бўйни саратони скрининг дастурларига киритиш учун патогенетик асосга эга бўлган турли текшириш усулларининг натижалари ва клиник ва диагностик самарадорлиги тасвирланган.

Тадқиқотда 25-65 ёшдаги 10716 нафар аёл иштирок этди. Барча аёллар ҳар бири 5 ёшдан иборат ёш гуруҳларига бўлинган. Аёлларнинг энг кўп сони 46-50 ёш (2760 киши), энг кичиги энг ёш (25-30 ёш, 869 нафар аёл) ва энг кекса (61-65 ёш, 877 нафар аёл) гуруҳида рўйхатга олинган. (1-расм).

Тадқиқотга киритилган барча аёллар бачадон бўйни саратони шиллиқ қаватида ИПВни аниқлаш учун ПЗР тестидан ўтказилди. Синов давомида 2547 та ижобий ПЗР натижалари (барча тестларнинг 23,77%) олинди. Шу

билан бирга, энг кўп ижобий ПЗР тести кичик ёшдаги аёлларда (43,73%) аниқланган. Гуруҳларда ИПВ+ натижаларининг ўртача частотаси 24,37±10,94% ни ташкил этди.



1-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларнинг ёши бўйича тақсимланиши.

Текширилаётган аёлларда ИПВ тарқалишининг ёш хусусиятларини ўрганиш учун биз тадқиқотга киритилган аёлларни ўн кунлик ёшга қараб тақсимлашни амалга оширдик. Турли ёшдаги аёлларда ИПВ ташилишининг частотасида сезиларли фарқ аниқланди (χ^2=325,18, p<0,001).

Тадқиқотга киритилган барча аёллар суртманинг Пап цитологик текширувидан ўтдилар. Бачадон бўйни эпителийсининг патологияси 1097 нафар аёлда топилган. Беморларни ёшга қараб тақсимлаш цитологик тадқиқот натижаларига кўра патологияни аниқлашнинг нисбий частотасида ёш гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади. Ўртача 11,23±1,39% аёлларда патология аниқланган (1-жадвал).

ИПВ инфекцияси ташхиси қўйилган барча аёллар ва ПАП тестининг патологик натижалари бўлган аёллар колпоскопик текширувдан ўтказилди (3108 аёл - 29%), унинг давомида 1385 аёлда патология аниқланди.

ПАП ва колпоскопияни цитологик текшириш пайтида аниқланган бачадон бўйни эпителийсининг турли хил патологиялари сонини таққослаш цитологик текширувнинг эпителийдаги метапластик ўзгаришларни аниқлаш қобилиятининг пастлиги билан сезиларли фарқни кўрсатди (ASCUS/LSIL/HSIL/c-r: цитология учун 715/291/89/2 ва колпоскопия учун 683/498 /197/7, χ^2=66,07, p<0,001).

Колпоскопия пайтида патологиянинг турли хил вариантларини аниқлаш частотаси ёш гуруҳлари орасида фарқ қилмади.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, аёлларда ИПВ инфекциясининг тарқалиши 23,77% ни ташкил қилади ва ёш ўсиши билан камаяди.

1-жадвал

Турли ёшдаги аёлларни скрининг текшируви пайтида цитологик текширувга кўра эпителий патологиясини аниқлаш частотаси

Ёш гуруҳлари	Жами беморлар	Патологик натижа	ACSUS	LSIL	HSIL	с-г
25-30 ёш	869	81 9,32	52 5,98	22 2,53	7 0,81	0 0,00
31-35 ёш	1086	188 17,31	139 12,80	36 3,31	13 1,20	0 0,00
36-40 ёш	1290	160 12,40	109 8,45	41 3,18	10 0,78	0 0,00
41-45 ёш	1428	139 9,73	86 6,02	44 3,08	9 0,63	0 0,00
46-50 ёш	2760	129 4,67	68 2,46	46 1,67	14 0,51	1 0,04
51-55 ёш	1324	145 10,95	98 7,40	33 2,49	13 0,98	1 0,08
56-60 ёш	1082	168 15,53	120 11,09	36 3,33	12 1,11	0 0,00
61-65 ёш	877	87 9,92	43 4,90	33 3,76	11 1,25	0 0,00
ЖАМИ	10716	1097 11,23±1,39	715 7,39±1,18	291 2,92±0,23	89 0,91±0,10	2 0,01±0,01

Эслатма: суратда - беморларнинг мутлақ сони, маҳражда - гуруҳдаги аёлларнинг умумий сонининг нисбий фоизи.

Цитологик жиҳатдан скрининг жараёнида бачадон бўйни эпителиясининг патологияси аёлларнинг 10,24 фоизида топилади. Бирламчи скрининг натижаларига кўра, аёлларнинг 29,00 фоизида колпоскопик текшириш учун кўрсатмалар аниқланган, улардан 44,56% ҳолларда бачадон бўйни эпителийси патологияси мавжудлиги тасдиқланган. Бачадон бўйни эпителийсининг патологиясига нисбатан энг заиф 56-60 ёш гуруҳи бўлди.

Тадқиқот давомида скрининг текшируви пайтида аёлларда бачадон бўйни патологиясини аниқлаш нуқтаи назаридан ИПВ ПЗР тести ва цитоскопик текширувнинг сезгирлиги, ўзига хослиги ва диагностик аҳамияти ҳисоблаб чиқилди. Кольпоскопик текширув ташхисни текшириш усули ҳисобланади. Бачадон бўйни эпителийсининг турли патологиялари учун умумий методология ва ҳисоблаш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, бачадон бўйни эпителиясининг патологиясини аниқлаш нуқтаи назаридан ҳам умумий, ҳам индивиуал ИПВ тести юқори сезувчанликни кўрсатган цитологик тадқиқотга нисбатан юқори сезувчанликка эга (94% дан юқори), фақат ACSUS ни аниқлаш учун (91,07%) ва бошқа патология вариантларини аниқлаш нуқтаи назаридан паст сезувчанлик (28,57% -57,23%) кузатилган.

ПЗР тестининг ўзига хослиги (76,3% - 21,03%, умуман - 86,87%), аксинча, цитологик тадқиқотга қараганда анча паст бўлиб чиқди (99,07-100%,

умуман - 98,32%). Диагностик аҳамиятга эга бўлган ИПВ тестига нисбатан цитологик тадқиқотда ҳам юқорироқ бўлди.

2-жадвал

ИПВ тести ва цитологиясининг ўзига хослиги, сезгирлиги ва диагностик қиймати

Диагностик усуллар	крит+	крит-	Сезгир-лиги	Специ-фиклиги	Диагностик қиймати
Ҳисоблаш усули					
патол+	а	с	а/(а+с)	д/(в+д)	(а+д)/ (а+в+с+д)
патол-	в	д			
Бачадон бўйни патологияси (хар қандай тури)					
ПЗР	1322	63	95,45	86,87	87,98
	1225	8106			
цитология	940	445	67,87	98,32	94,38
	157	9174			
acsus					
ПЗР	644,00	39,00	94,29	81,03	81,88
	1903,00	8130,00			
цитология	622,00	61,00	91,07	99,07	98,56
	93,00	9940,00			
LSIL					
ПЗР	477	21	95,78	79,74	80,49
	2070	8148			
цитология	285	213	57,23	99,94	97,96
	6	10212			
hsil					
ПЗР	194	3	98,48	77,63	78,01
	2353	8166			
цитология	86	111	43,65	99,97	98,94
	3	10516			
карцинома					
ПЗР	7	0	100,00	76,28	76,30
	2540	8169			
цитология	2	5	28,57	100,00	99,95
	0	10709			

Шундай қилиб, патологияни аниқлаш нуқтаи назаридан ушбу комбинациянинг сезгирлиги 38,41%, ўзига хослиги - 99,96%, диагностик аҳамияти - 92,00% ни ташкил этди.

Энг юқори сезувчанлик ASCUS диагностикаси аспектида (47,02%), ўзига хослиги - бачадон бўйни саратонида (100%) қайд этилди. Диагностик аҳамиятга эга бўлган эпителий патологиясининг барча вариантлари билан солиштириш мумкин ва 94% дан ошди (3-жадвал).

3-жадвал

Ижобий ИПВ тести ва цитологик текширув комбинациясининг ўзига хослиги, сезгирлиги ва диагностик қиймати

Аниқланадиган патология	крит+	крит-	Сезгир-лиги	Специ-фиклиги	Диагностик қиймати
ascus	300 / 81	338 / 9997	47,02	99,20	96,09
lsil	105 / 4	393 / 10074	21,08	99,96	94,99
hsil	43 / 1	154 / 10077	21,83	99,99	94,44
c-r	2 / 0	5 / 10078	28,57	100,00	94,06

Шундай қилиб, тадқиқот шуни кўрсатдики, бачадон бўйни эпителийсининг патологиясини аниқлаш нуқтаи назаридан, ижобий ИПВ тести юқори сезувчанликка эга, аммо паст ўзига хосликка эга ва цитологик тадқиқотнинг ижобий натижаси юқори ўзига хосликка эга, аммо сезгирлик паст ИПВ ва цитологик тестларнинг ижобий натижалари комбинациясининг информативлиги цитологик текширув билан афзалликларга эга эмас.

Тадқиқот давомида ИПВ тести ижобий ва цитология тести ижобий бўлган барча аёллар эпителиал метаплазияни аниқлаш учун тезкор CIN-DIAG тестидан ўтказилди.

Синов пайтида аёлларнинг ярмидан кўпи (54%) эпителиоцитларнинг нормал функционал ҳолатини, 25% - эпителийда яллиғланиш ўзгаришларини (тампоннинг оч яшил рангга бўялиши), қолганларида (21%) - эпителиал метаплазиянинг намоён бўлишини кўрсатди.

Турли натижаларнинг ўн йилликлар бўйича тақсимланишини баҳолаш шуни кўрсатдики, текширилаётган аёлларнинг ёши ўсиши билан нормал натижаларнинг частотаси пасаяди ва патологик - яллиғланиш ўзгаришлари ва эпителиал метаплазиянинг частотаси ошади (χ^2=42,70, p<0,001; 4-жадвал).

4-жадвал

Ўнлаб йиллар давомида колпоскопияга кўрсатма бўлган аёлларда CIN-DIAG тести натижаларига кўра бачадон бўйнидаги нормал натижа, яллиғланиш ва метапластик ўзгаришларни аниқлаш частотаси

Ёш гуруҳи	Норма	Эпителийнинг яллиғланишли ўзгаришлари	Эпителиал метаплазия
25-35 ёш	544	182	144
36-45 ёш	495	179	144
46-55 ёш	528	231	191
56-65 ёш	109	172	189
Жами	1676	764	668
χ^2	42,70, p<0,001		

Тадқиқотда ёш гуруҳлари бўйича CIN-DIAG тестида турли хил бўяш вариантлари пайдо бўлишининг тақсимланиши таҳлил қилинди. 50 ёшдан ошган аёлларда нормал тест натижаларининг частотаси пасайди, бу, эҳтимол, мос келадиган дисгормонал ҳолатларга эга климактерик синдромга боғлиқ.

Тадқиқот жараёнида CIN-DIAG тестининг диагностик аҳамияти колпоскопияга кўрсатма бўлган аёлларда бачадон бўйни эпителийсининг патологиясини аниқлаш нуқтаи назаридан ўрганилди (5-жадвал).

5-жадвал

CIN-DIAG тестининг сезгирлиги, ўзига хослиги ва диагностик қиймати

Тест натижалари турлари	крит+	крит-	Сезгир-лиги	Специ-фиклиги	Диагностик қиймати
Барча патологик ўзгаришлар	1381 51	4 1672	99,71	97,04	98,23
Яшил, кўк-яшил, кўк, қора ранг	661 7	41 2399	94,16	99,71	98,46
Мовий яшил, кўк, қора ранг	201 3	3 2901	98,53	99,90	99,81
Қора ранг	7 2	0 2951	100,00	99,93	95,17

Тезкор тест жуда сезгир ва ўзига хос еканлиги аниқланди, бу уни колпоскопия учун кўрсатмаларни торайтириш учун ишлатишга имкон беради. Яъни, бачадон бўйни эпителийсида патологик ўзгаришлар бўлмаган ва эпителийнинг яллиғланишли зарарланишлари бўлган аёлларни истисно қилиш учун ИПВ тести ижобий бўлган 25-65 ёшдаги аёлларни скрининг схемасига киритиш ва CIN-DIAG тестини цитологик текшириш. Шундай қилиб, бачадон бўйни метаплазиясининг далиллари бўлган аёлларда колпоскопияга бўлган эҳтиёжни чеклаш мумкин. Скрининг алгоритмининг бундай модификацияси колпоскопиянинг молиявий, меҳнат ва вақт харажатларини камайтиради, шунингдек, усулнинг етарли даражада мавжуд эмаслиги муаммосини ҳал қилади.

Хулоса қилиб айтганда, ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, CIN-DIAG тезкор тести бачадон бўйни эпителиясининг патологиясини аниқлашнинг сезгир ва ўзига хос усули бўлиб, фойдаланиш мумкин, техник жиҳатдан содда ва махсус жиҳозлар ва ходимларни талаб қилмайди. Синов 25-65 ёшдаги аёллар учун скрининг алгоритмига киритиш учун тавсия этилиши мумкин.

P16INK4A оқсили бачадон бўйни шиллиқ қавати ҳужайраларида иммуноҳистокимё ёрдамида аниқланган. Тест ИПВ ва цитологик тест ижобий бўлган аёлларда ўтказилди (3108 киши). P16INK4A оқсили 398 аёлда (12,81%) аниқланган. Кўпинча оқсил 51-60 ёшдаги аёлларда, камдан-кам ҳолларда 25-30 ёшдаги аёлларда топилган.

ББ эпителиясидаги патологик ўзгаришлар турига кўра гуруҳларни тақсимлаш шуни кўрсатдики, кольпоскопия пайтида патология аниқланмаган

ва ёки ASCUS ўзгаришлари аниқланмаган аёлларда P16INK4A оқсилининг ифодаси аниқланмаган. LSIL тоифасидаги метаплазияси бўлган аёлларда P16INK4A ифодаси 498 аёлдан 194 тасида (38,96%), юқори хавфли метаплазия (HSIL) бўлган аёлларда - 197 аёлдан 195 (98,98%) ва бачадон бўйни саратони - 100% ҳолларда (7 дан 7 таси) ташхис қўйилган аёлларда кузатилган.

Умуман олганда, кольпоскопия пайтида аниқланган бачадон бўйни эпителийсида патологик ўзгаришлар бўлган текширилган аёлларда P16INK4A оқсили 1385 кишидан 398 тасида (28,74%) ифодаланган. Аниқланиш даражаси метаплазия даражаси билан ортганлиги сабабли, бу кўрсаткич юқори хавфли епителия метаплазиясининг белгиси сифатида ишлатилиши мумкин.

Ижобий цитологик тестга эга бўлган ИПВ мусбат аёллар орасида бачадон бўйни эпителиал ҳужайраларида P16INK4A ифодасини аниқлаш бачадон бўйни саратони хавфини 48 баравар, юқори эпителиал метаплазия (HSIL + карцинома) хавфини 692 баравар ошириш билан боғлиқ. ва эпителиал метаплазиянинг ҳар қандай даражаси хавфи (LSIL+HSIL+ карцинома) 8,86 марта ортди (6-жадвал).

6-жадвал

P16INK4A нинг бачадон бўйни шиллиқ қаватининг эпителиал ҳужайралари томонидан ифодаланишига боғлиқ ҳолда бачадон бўйни саратони, аёлларда турли даражадаги эпителиал метаплазия ривожланишининг нисбий хавфи

Аниқланган патология	P16INK4A+	P16INK4A-	χ^2	OP
Жами аёллар	396	2712		
ББС	7 (1,77%)	0	42,54, p<0,001	48
HSIL+ББС	202 (51,01%)	2 (0,07%)	1456,46, p<0,001	692
LSIL+HSIL+ББС	396 (100%)	306 (11,28%)	1553,34, p<0,001	8,86

Шундай қилиб, тадқиқот шуни кўрсатдики, P16INK4A нинг бачадон бўйни эпителиал ҳужайралари томонидан ифодаланиши юқори хавфли эпителиал метаплазия белгиси сифатида бачадон бўйни саратони скрининг дастурига киритилиши мумкин.

Тадқиқот давомида эпителиал метаплазия ва бачадон бўйни саратони ривожланиши учун хавф белгиси сифатида SCC концентрациясидан фойдаланиш имкониятини ўрганиб чиқилди. Шу мақсадда кольпоскопияга кўрсатма бўлган барча аёлларда SCC нинг зардобдаги концентрацияси ўлчанди. Ушбу белги 3108 аёлдан 196 тасида (6,32%) топилган. Аёлларнинг ёшига қараб ва кольпоскопия натижаларига қараб ижобий SCC тестининг частотасини таҳлил қилиш, SCC ни аниқлаш частотасида сезиларли

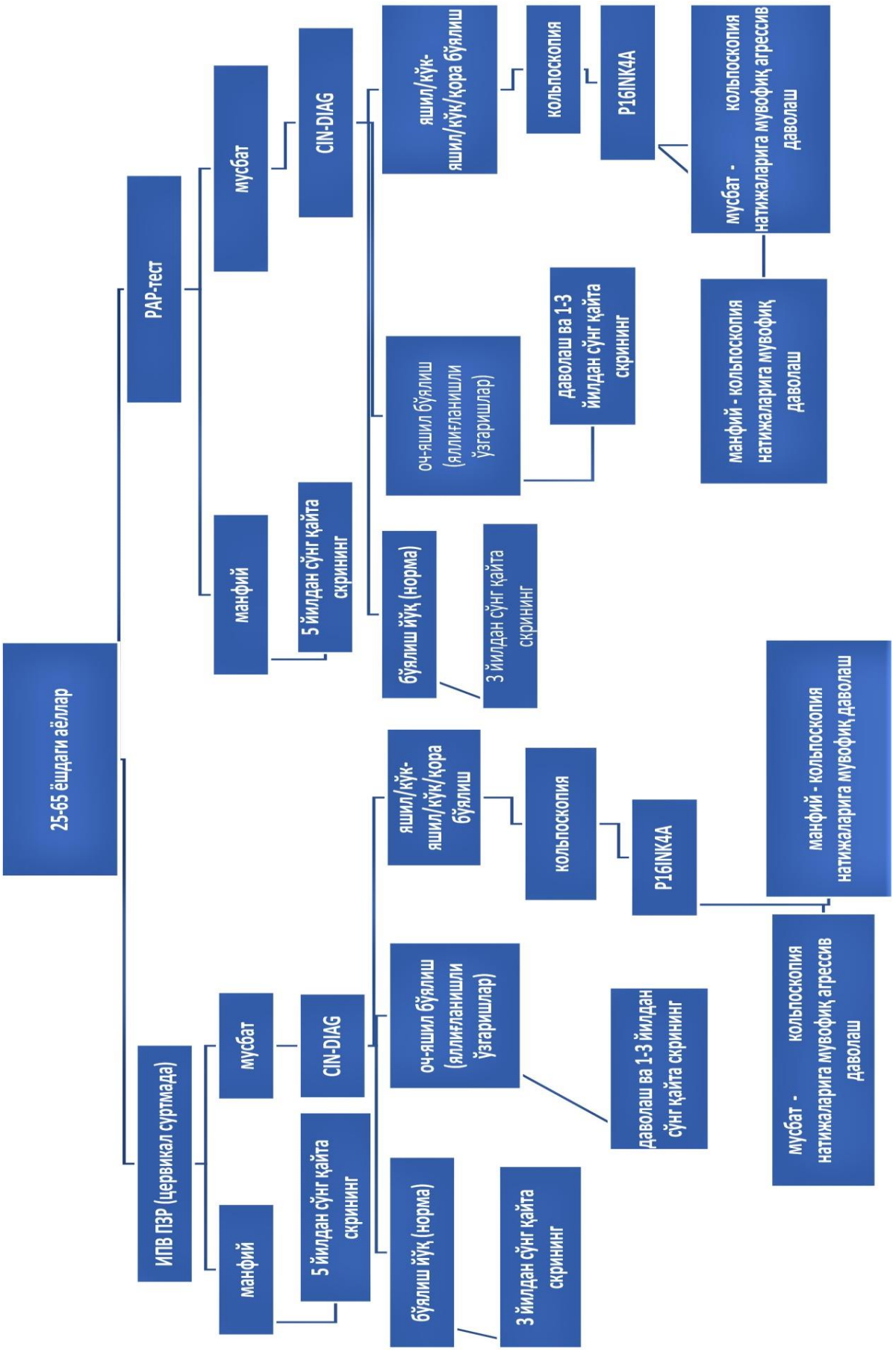
фарқларни аниқламади. Шундай қилиб, ушбу тадқиқот натижасида кольпоскопия учун кўрсатмаларга эга бўлган аёлларда SCC нинг зардобдаги концентрациясининг муҳим диагностик қиймати аниқланмади.

Диссертациянинг **“Бачадон бўйни эпителийси патологиясини скрининг қилиш алгоритми”** деб номланган тўртинчи боби тадқиқот давомида ишлаб чиқилган бачадон бўйни саратонини скрининг қилиш алгоритмига бағишланган. Ушбу тадқиқот натижасида 25-65 ёшдаги аёлларда бачадон бўйни саратони скрининг алгоритми ишлаб чиқилди (2-расм). Ишлаб чиқилган алгоритмга кўра, 25-65 ёшдаги барча аёлларга дастлабки скрининг пайтида бачадон бўйни бўйлаб тўпланган материалда ИПВ ПЗР тестини ўтказиш ва бачадон бўйни суртмасининг цитологик текширувини (ПАП) ўтказиш тавсия этилади. Иккаласида хам салбий натижалар бўлса, қўшимча текширув тавсия этилмайди. 5 йилдан кейин қайта скрининг қилиш тавсия этилади.

Цитологик текширув натижаларига кўра ижобий ИПВ тести ва / ёки патологияси бўлган аёлларга эпителиал метаплазияни аниқлаш учун CIN-DIAG экспресс тестини кўрсатиш тавсия этилади. Нормал натижа бўлса, кейинги текширув тавсия этилмайди, 3 йилдан кейин худди шу дастур бўйича қайта скрининг ўтказилади. Оч яшил рангда бўялиш бўлса, урогенитал зонанинг яллиғланиш касалликларини даволаш ва 3 йилдан кейин бачадон бўйни эпителийсининг патологиясини аниқлаш учун қайта скрининг қилиш тавсия этилади.

CIN-DIAG натижалари эпителиал метаплазияни (метаплазия даражасидан қатъий назар) кўрсатадиган аёлларда зарарланиш даражасини аниқлаш учун кольпоскопия ва бачадон бўйни шиллиқ қаватининг биопсияси тавсия этилади. Шунингдек, ушбу аёлларга бачадон бўйни шиллиқ қаватининг P16INK4A ифодасини аниқлаш тавсия этилади. Ижобий натижа бўлса, бачадон бўйни саратони ривожланиш хавфи юқори деб ҳисобланиши керак. Даволаш кольоскопия натижаларига кўра амалга оширилади, аммо бир нечта даволаш вариантлари бўлса, янада тажовузкорини танлаш тавсия этилади. P16INK4A тестининг салбий натижаси бўлса, даволаш усулини танлаш аъзо/тўқималарни сақлаб қолиш имконияти билан колпоскопия натижасига боғлиқ.

Ушбу тадқиқот давомида тавсия этилган алгоритмни қўллаш 7 аёлда бачадон бўйни саратонини, 197 аёлда эпителиал метаплазиянинг юқори даражасини (HSIL) ва 498 аёлда метаплазиянинг паст даражасини (ЛСИЛ) фаол аниқлаш имконини берди. скрининг пайтида. Барча ҳолатларда тегишли даволаш амалга оширилди: фотодинамик терапия (LSIL), бачадон бўйни ҳалқаси ёки электроэксцизияси, конизация, бачадон бўйни каналининг куретажи ва агар керак бўлса, бачадон бўшлиғи (HSIL), суправагинал гистерэктомия. 2017 йилда фаол скрининг текширувлари давомида Андижон вилоятида ҳар 213 минг нафар аёлдан 307 нафарида янги ташхис қўйилган бачадон бўйни саратони аниқланган. 2017 йилда жами 1553 нафар аёл бачадон бўйни саратони билан рўйхатга олинган бўлиб, шундан 850 нафари вафот этган.



2-расм. 25-65 ёшдаги аёлларда бачадон бўйни патологиясини скринингини ўтказиш алгоритми

Ушбу тадқиқотда таклиф этилган алгоритмни қўллаш патологияни эрта босқичларда - паст ва юқори метаплазия босқичларида аниқлаш имконини беради, бу бачадон бўйни саратони ривожланишининг олдини олади ва нафақат саратон касаллигини, балки ёмон сифатли неоплазмалардан ўлимни камайтиради.

Шундай қилиб, тадқиқот 25-65 ёшдаги аёлларда бачадон бўйни эпителийсининг патологияси учун скринингни ўз ичига олди. 10716 нафар аёл тиббий кўрикдан ўтказилди. Ҳаммаси ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ ИПВ ва цитологик текширувдан ўтказилди ва 702 аёлда (0,70%) эпителиал метаплазияни аниқлашга ва ёмон сифатли неоплазма ривожланишининг олдини олиш учун ўз вақтида даволашнинг индивидуал режасини ишлаб чиқишга имкон берди.

ХУЛОСАЛАР

1. 25-65 ёшдаги аёлларда бачадон бўйни эпителийи патологияси 12,92%, ҳолларда, шу жумладан ASCUS - 6,37%, LSIL - 4,65%, HSIL - 1,84%, карцинома - 0,07% (колпоскопия маълумотлари) аниқланди.

2. Скрининг жараёнида бачадон бўйни шиллиқ қаватида ОПВ ни ПЗР услуби билан текшириш натижасида аёлларнинг 23,77 фоизида ОПВ аниқланди. Ушбу инфекция билан зарарланиш частотаси текширилувчи аёллар ёши ортган сари камайиб борди. HSIL скрининги учун ОПВ нинг сезгирлиги 98,48%, ББС учун 100%, ўзига хослик - 77,63% ва 76,28%, диагностик аҳамияти эса мос тарзда 78,01% ва 76,30% ни ташкил қилди.

3. Бирламчи цитологик скринингда ёш жиҳатдан сезиларли фарқи бўлмаган аёлларнинг 10,24 фоизида ББЭ патологияси ташхиси қўйилди. ББЭ метапластик ўзгаришларни аниқлашга нисбатан цитологик текширувнинг паст сезувчанлигини кўрсатди (колпоскопик ташхис билан таққослаш, $p<0,001$). HSIL скрининги учун цитологик РАР текширувининг сезувчанлиги 43,65%, ББС учун - 28,57%, ўзига хослик мос тарзда - 99,97% ва 100%, диагностик аҳамияти эса - 98,94% ва 99,95% ни ташкил қилди.

4. Мусбат ОПВ ва цитологик текширувнинг хавф маркери сифатида комбинацияси алоҳида тарзда усуллардан фойдаланишга асосланган бирламчи скрининг диагностик қийматини оширмайди (сезувчанлик - HSIL -

21,83%, ББС - 28,57%, ўзига хослик мос тарзда - 99,99% ва 100 %, диагностик аҳамияти - 94,44% ва 94,06%).

5. CIN-DIAG экспресс тести юқори даражадаги эпителиал метаплазия ва бачадон бўйни саратонини аниқлаш нуқтаи назаридан юқори сезувчанлик, ўзига хослик ва диагностик аҳамиятга эга (мос тарзда 98,53% ва 100%, 99,90% ва 99,93%, 99,81 ва 95, 17%).

6. Бачадон бўйни эпителиоцитлари томонидан P16INK4A оқсилининг экспрессияси аниқланиши турли даражадаги эпителиал метаплазия хавфини 8,86 марта, юқори даражадаги эпителиал метаплазияни - 692 марта, бачадон бўйни саратони хавфини эса 48 марта оширади.

7. ОПВ тести ёки цитологик текшируви мусбат бўлган аёллар зардобида SCC оқсилини аниқланиши бачадон бўйни саратони хавфи нуқтаи назаридан диагностик аҳамиятга эга емас.

8. Бачадон бўйни саратони касаллиги скрининги учун тавсия этилган алгоритмдан фойдаланиш ББЭ метаплазиясини эрта босқичда (ўсмаолди) аниқлаш ва колпоскопия текширувига бўлган эҳтиёжни 4,65 марта (умумий таргет популяциядан 6,33% гача) камайтириш имконини беради.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 ПРИ АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ИСАКОВА ДИЛНОЗАХОН БАХТИЁРОВНА

НОВЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕДРАКОВЫХ И РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

14.00.43 – Профилактическая медицина

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

АНДИЖАН – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2021.1.PhD/Tib1191.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (adti.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz)

Научный руководитель:	**Мамарасулова Дилфузахон Закиржановна** доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	**Якубова Олтиной Абдуганиевна** доктор медицинских наук, доцент
	Узбекова Нелли Рафиковна доктор медицинских наук, доцент
Ведущее учреждение:	**Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита состоится «9» декабря 2022 г. в 10.00 часов на заседании Научного Совета PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за №1). (Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Атабекова, дом 1; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50).

Автореферат диссертации разослан «28» ноября 2022 года.
(реестр протокола рассылки № 3 от 28.XI 2022 года).

Х.Х. Турсунов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.А. Жураева
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Н.С. Мамасолиев
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности видом рака среди женщин, в 2020 г. произошло 604000 новых случаев заболевания[1]. В настоящее время четко прослеживается увеличение заболеваемости у молодых женщин до 40 лет. Особенно заметно повышение заболеваемости РШМ у женщин до 29 лет – ежегодный прирост составляет 2,1%. Ежегодно от рака шейки матки погибает более 300000 женщин. Порядка 90% новых случаев заболевания и смерти в 2020 г. имело место в странах с низким и средним уровнем дохода. В Узбекистане рак шейки матки является вторым наиболее распространенным раком среди женщин всех возрастов и вторым по частоте причины смерти среди женщин фертильного возраста после рака молочной железы. Большинство этих смертей происходит из-за поздней диагностики. В этой связи наиболее актуальными вопросами являются улучшение выявляемости, диагностики и профилактики предраковых и раковых заболеваний шейки матки.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальными являются исследования по улучшению ранней диагностики, лечения и профилактики РШМ, изучается диагностическая, прогностическая и иммунологическая роль экспрессии различных белков, что может предоставить дополнительные возможности для установления диагностических и прогностических биомаркеров, а также мишеней для профилактического воздействия. Исследуются наборы данных Gene Expression Omnibus (GEO) с использованием комплексных инструментов биоинформатики и выявление биомаркеров, связанных с раком. Разрабатывается национальные модели ранней диагностики предраковых поражений шейки матки с использованием крупномасштабных наборов данных скрининга, а также программы дистанционного обучения и теленаставничества по профилактике рака шейки матки.

В мировой практике в настоящее время продолжается широкомасштабная работа по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения. В этом направлении, в частности, в улучшении результатов ранней диагностики и профилактики предраковых и раковых заболеваний шейки матки достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для улучшения оказываемой диагностико-профилактической помощи требуются научно-обоснованные результаты по оптимизацию скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки. В стратегию развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг[2].

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

[2] Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

Реализация данных задач, в том числе, улучшение результатов лечения и профилактики раковых заболеваний шейки матки путём нового инновационного подхода к ранней диагностике и прогнозирования является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 7 декабря 2018 года и «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» за №УП-6110 от 12 ноября 2020 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» за №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время диагностика РШМ осуществляется комплексно с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и др. методов исследования (Мирдадаева Д.Д., 2017; Алмухамедова Б.Г., 2018; Рахманова Ж.А., 2019).

По основным данным литературы цитологический метод диагностики по Папаниколау находится в пределах 30-80%, при этом специфичность колеблется от 86 до 100% (Горяева А.Э., Петров Ю.А., 2018) но и не нужно отрицать, что довольно часто встречаются и ложноотрицательные результаты.

Об эффективности программ цитологического скрининга имеется достаточное количество исследований проведенных во многих странах мира. Так, впервые цитологический скрининг РШМ был осуществлен в 1949 году в канадской провинции (Британская Колумбия) и в результате проводимого цитологического скрининга в течении 35 лет заболеваемость РШМ снизилась на 78%, а смертность – на 72%, а к 1990 годам соответственно 80% и 75%. В 50 годах стал осуществляться – в США, Китае, с 60 годов – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с 70 годов – Германии, Бразилии и др. странах (Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J.).

Внедрение программ цитологического скрининга на государственном уровне в Германии, Китае, Австрии Канаде, США и др. странах позволило значительно снизить заболеваемость РШМ.

M.Boon (2019) отмечает, скрининговая программа в Нидерландах проведенная всем (370000) женщинам в возрасте 35-55 лет позволила выявить 1338- внутриэпителиальный, у 259- инвазивный РШМ.

Проведенный цитологический скрининг в Белоруссии в период 1979-1985 годах позволили охватить в исследование до 80% женщин, что позволило выявить внутриэпителиальный РШМ до 11,5% случаев.

В Российской Федерации цитологический скрининг, как компонент массово профилактического осмотра с гинекологическим исследованием начал проводиться с 1964 г и получил широкое распространение во многих союзных республиках, где были созданы централизованные цитологические лаборатории.

В Узбекистане первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека проведен в 2010 году (Абдихакимов А.Н., 2010). В научных работах проведенных в Узбекистане по анализу результатов профилактических работ и ассоциации ВПЧ использование маркера SCC при прогнозировании предраковых и фоновых заболеваниях шейки матки не достаточно изучено. Алмухамедова Б.Г. и соавт. (2018) изучив основные проблемы проведения скрининга рака шейки матки в Узбекистане, предложили предпринимаемые меры для правильной методологии его организации, с созданием информационной системы обеспечивающей поддержку и успешность его проведения.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что вопросы профилактики РШМ и диагностика начальных стадий канцерогенеза по-прежнему остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой. В связи с этим, разработка инновационного подхода к ранней диагностике и прогнозирования дисплазий и рака шейки матки является актуальной проблемой и неизученным вопросам современной науки.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме «Инновационные технологии ранней диагностики и профилактики предраковых и раковых заболеваний шейки матки» (НИР №001997).

Целью исследования явилось оптимизация скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки путём нового инновационного подхода к ранней диагностике и прогнозирования дисплазий и рака шейки матки применимый и эффективный в условиях Узбекистана.

Задачи исследования:

изучить частоту различных вариантов патологии эпителия ШМ и эффективность первичного скрининга, чувствительноть и специфичность ВПЧ тестирования и цитологического исследования методом Папаниколау в аспекте развития РШМ у женщин на примере Андижанской области Узбекистана;

оценить возможность использования экспресс-теста CIN-DIAG в рамках скрининга РШМ на модели Андижанской области Узбекистана;

оценить информативность определения экспрессии белка P16INK4A эпителиоцитами ШМ в аспекте риска РШМ у женщин 25-65 лет с фоновыми

процессами и цитологическими подтвержденными дисплазиями;

проанализировать возможность использования сывороточной концентрации опухолевого маркера SCC в процессе выработки тактики ведения женщин с патологией эпителия ШМ;

разработать алгоритм скрининга РШМ и оценить его эффективность на модели Андижанской области Узбекистана.

Объектом исследования послужили 10716 женщин города Андижана, которым проведены профилактические осмотры с 2020 по 2021 гг., а также все обратившиеся больные по поводу предраковых и раковых заболеваний ШМ в Андижанский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Предмет исследования составил анализ результатов эпидемиологических, клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и цитологических методов исследований.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы исследования: эпидемиологические, общеклинические, биохимические, инструментальные, специальные, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

определена возможность скрининга РШМ с применением в качестве первой ступени ВПЧ тестирования и цитологического исследования методом Папаниколау с определением чувствительности и специфичности этих методов на модели Андижанской области;

определена возможность применения экспресс-теста CIN-DIAG в качестве второй ступени скрининга с целью выделения женщин с высоким риском эпителиальной метаплазии;

оценена информативность определения экспрессии белка P16INK4A эпителиальными клетками шейки матки в качестве маркера высокого риска развития РШМ;

доказана нецелесобразность определение опухолевого маркера SCC в сыворотке женщин с положительным ВПЧ тестом или цитологическим исследованием в аспекте риска развития рака шейки матки;

разработан алгоритм тактики скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки для ранней диагностики и ведения женщин с обнаруженной в процессе скрининга патологией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем**:**

обоснована целесобразность проведенения ВПЧ тестирование методом ПЦР в цервикальном мазке и цитологическое исследование методом Папаниколау в качестве первого этапа скрининга и в случае отрицательных результатов повторный скрининг через 5 лет;

рекомендована проводить экспресс-тест CIN-DIAG для определения риска метаплазии эпителия шейки матки у женщин с положительным результатом ВПЧ тестирование и цитологического исследование, в случае отрицательного результата – повторный скрининг через 3 года;

установлено, что наличие экспрессии белка P16INK4A эпителиоцитами шейки матки у женщин с признаками эпителиальной метаплазии, увеличивает риск развития рака шейки матки в 48 раз, который требует агрессивной тактики;

выявлено, что применение разработанного алгоритма позволяет на фоне снижения потребности в кольпоскопии, выявлять предраковые и раковые патологии шейки матки на ранних стадиях, что будет способствовать снижению онкологической заболеваемости и смертности.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением объективных критериев оценки состояния больных, использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также эпидемиологических, методологических подходов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в расширение существующих представлений о региональных особенностей эпидемиологии и проведения скрининга, возможнестей ранней диагностики, что позволит выявить донозологические признаки предраковых и раковых заболеваний шейки матки.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определены возможности скрининга РШМ с применением в качестве первой ступени ВПЧ тестирования и цитологического исследования методом Папаниколау, а в качестве второй ступени скрининга, применения экспресс-теста CIN-DIAG с определением чувствительности и специфичности этих методов на модели Андижанской области, информативность определения экспрессии белка P16INK4A эпителиальными клетками шейки матки в качестве маркера высокого риска развития РШМ позволившие разработать алгоритм тактики скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки для оптимизации системы скрининга и профилактики, а также снижения частоты развития тяжелых форм заболевания.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по оптимизации скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки в условиях Узбекистана:

разработаны методические рекомендации «Алгоритм скрининга предраковой патологии эпителия шейки матки» (справка Министерства здравоохранения №08-20182 от 14 июля 2022 года). Предложенные рекомендации позволили оптимизировать систему скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки;

полученные научные результаты внедрены в практическую деятельность Андижанского областного перинатального центра и Многопрофильной центральной поликлиники города Андижан (справка Министерства здравоохранения №08-20182 от 14 июля 2022 года). Результаты внедрения улучшили раннее выявление рака шейки матки, позволили сократить

продолжительность пребывания больного в стационаре, улучшить результаты радикального лечения и качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 журнальных статей, 4 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная состояния проблемы ранней диагностики и профилактики предраковых и раковых заболеваний шейки матки»** отражены современные представления о патогенезе рака шейки матки, эпидемиологии. Приведены сведения о программах скрининга и используемых методиках и их достоверности, диагностической и прогностической значимости, а также об апробированных и рекомендованных к применению в различных странах. Указаны дискутабельные и нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения и разработки.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования исследования»** описывается таргетная когорта женщин, включенных в исследование, дизайн исследования и методики обследований. Исследование проведено на модели Андижанской области. В ходе настоящего исследования в течение 2020-2021гг. было обследовано 10716 женщин в возрасте 25-65лет (средний возраст – 43,28±3,82лет), не предъявляющих жалоб, свидетельствующих о гинекологической патологии и не имеющих в анамнезе эрозивных поражений ШМ. Всем обследуемым женщина проводился ПЦР-тест для выявления ДКН ВПЧ в клетках слизистой шейки матки. Клетки получали путем взятия специальной щеточкой. В результате была выделена группы ВПЧ-позитивных (ВПЧ+) и ВПЧ-негативных (ВПЧ-) женщин. Также всем обследуемым проводился осмотр шейки матки в гинекологических зеркалах для визуального определения состояния эпителия слизистой и цитологическое исследование методом Папаниколау. В ходе осмотра все обследуемые женщины были распределены на группу с

неизмененной слизистой ШМ (ПАП-) и группу с эрозивными изменениями слизистой ШМ (ПАП+).

Всем женщинам, вошедшим в группы ВПЧ+ и ПАП+, проводилась кольпоскопия и биопсия слизистой ШМ. Также одновременно, всем женщинам этих групп проводился экспресс-тест CIN-DIAG, определение опухолевого маркера SCC и определение экспрессии белка P16INK4A.

В случае выявления LSIL проводилась электрокоагуляция пораженного участка слизистой ШМ, HSIL – электроконизация, карциномы – экстирпация матки. В ходе исследования регистрировалось количество женщин с показаниями к различным вариантам лечения патологии ШМ в зависимости от алгоритма диагностической тактики.

Цитологическое исследование проводилось методом эксфолиативной цитологии.

Выявление ВПЧ проводилось методом ПЦР с амплификацией вирусной ДНК в материале, полученным набором для жидкостной цитологии.

Биопсия слизистой ШМ проводилась в процессе кольпоскопии.

Тест CIN-DIAG – модифицированный экспресс тест для выявления метаплазированных эпителиоцитов слизистой ШМ проводился в ходе гинекологического осмотра.

Определение экспрессии белка P16INK4A эпителиальными клетками слизистой ШМ проводилось методом иммуноцитохимии.

Определение опухолевого маркера SCC проводилось методом иммуноферментного (ИФА) анализа.

Все полученные данные подвеглись статическому анализу с помощью прикладных программ редактора Microsoft Office 2007.

В третьей главе диссертации описаны результаты и клиническая и диагностическая эффективность различных методов обследования, патогенетически оправданные для включения в программы скрининга РШМ.

В исследование были включены 10716 женщин в возрасте 25-65 лет. Все женщины были распределены на возрастные группы по 5 лет в каждой. Наибольшее количество женщин было зарегистрировано в группе 46-50 лет (2760 человек), самыми малочисленными были самая молодая (25-30 лет, 869 женщин) и самая старшая группа (61-65 лет, 877 женщин) (рис. 1).

Всем женщинам, включенным в исследование проводилось ПЦР тестирование для выявление в эпителии слизистой ШМ ВПЧ. В процессе тестирования получено 2547 положительных ПЦР результатов (23,77% всех тестов). При этом наиболее часто положительный ПЦР тест встречался у женщин младшей возрастной группы (43,73%). В среднем в группах частота ВПЧ+ результатов составила 24,37±10,94%.

Для изучения возрастных особенностей распространения ВПЧ у обследованных женщин нами было предпринято распределение женщин, включенных в исследование, по возрастным декадным периодам. Установлена достоверная разница частоты встречаемости носительства ВПЧ у женщин различных возрастных периодов (χ^2=325,18, p<0,001).

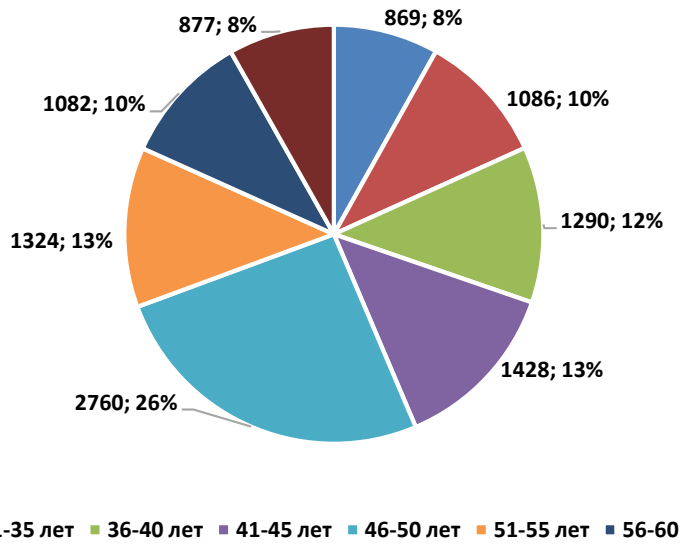


Рис.1. Распределение женщин, включенных в исследование, по возрасту.

Всем женщинам, включенным в исследование, было проведено цитологическое исследование ПАП-мазка. Патология эпителия шейки матки была обнаружена у 1097 женщин. Распределение больных по возрастам не выявило достоверно различия между возрастными группами по относительной частоте выявления патологии по результатам цитологического исследования. В среднем патология выявлялась у 11,23±1,39% женщин (табл. 1).

Таблица 1.

Частота выявления эпителиальной патологии по данным цитологического обследования

Возрастная группа	Всего больных	Пат-й результат	ACSUS	LSIL	HSIL	c-r
25-30лет	869	81 9,32	52 5,98	22 2,53	7 0,81	0 0,00
31-35лет	1086	188 17,31	139 12,80	36 3,31	13 1,20	0 0,00
36-40лет	1290	160 12,40	109 8,45	41 3,18	10 0,78	0 0,00
41-45лет	1428	139 9,73	86 6,02	44 3,08	9 0,63	0 0,00
46-50лет	2760	129 4,67	68 2,46	46 1,67	14 0,51	1 0,04
51-55лет	1324	145 10,95	98 7,40	33 2,49	13 0,98	1 0,08
56-60лет	1082	168 15,53	120 11,09	36 3,33	12 1,11	0 0,00
61-65лет	877	87 9,92	43 4,90	33 3,76	11 1,25	0 0,00
ИТОГО	10716	1097 11,23±1,39	715 7,39±1,18	291 2,92±0,23	89 0,91±0,10	2 0,01±0,01

Примечание: в числителе – абсолютное количество больных, в знаменателе – относительная доля в процентах от общего количества женщин в группе.

Всем женщинам, у которых выявлена ВПЧ инфекция и женщинам с патологически результатам ПАП-теста, проводилось кольпоскопическое исследование (3108 женщин – 29%), в процессе которой у 1385 женщин обнаружена патология.

Сравнение количества различных типов патологии эпителия ШМ, обнаруженных в процессе цитологического исследования PAP и кольпоскопии показало достоверное различие с низкой способностью цитололгического исследования выявлять метапластические изменения эпителия (ASCUS/LSIL/HSIL/c-r: 715/291/89/2 для цитологии и 683/498/197/7 для кольпоскопии, χ^2=66,07, p<0,001).

Частота выявления различных вариантов патологии в процессе кольпоскопии между возрастными группами не различались.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что распространенность ВПЧ-инфекции у женщин составляет 23,77% и снижается с увеличением возраста. Цитологически патология эпителия шейки матки в процессе скрининга обнаруживается у 10,24% женщин. По результатам первичного скрининга показания к кольпоскопическому обследования выявлены у 29% женщин, из которых в 44,56% случаях подтверждено наличие патологии эпителия шейки матки. Наиболее уязвимой в отношении патологии эпителия шейки матки оказалась возрастная группа 56-60 лет

В ходе исследования рассчитывались чувствительность, специфичность и диагностическая значимость ПЦР теста ВПЧ и цитоскопического исследования в аспекте обнаружения патологии шейки матки у женщин в процессе скринингового обследования. Методом верификации диагноза считалось кольпоскопическое исследование. Общая методика и результаты расчетов для различных вариантов патологии эпителия шейки матки представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, в аспекте выявления патологии эпителия шейки матки, как в целом, так и отдельных вариантов, ВПЧ-тест обладал более высокой чувствительностью (выше 94%), по сравнению с цитологическим исследованием, которое продемонстрировало высокую чувствительность только для выявления ACSUS (91,07%) и низкую чувствительность в аспекте выявления остальных вариантов патологии (28,57%-57,23%).

Специфичность ПЦР-теста (76,3%-21,03%, в целом – 86,87%), напротив, оказалась значительно ниже, чем цитологического исследования (99,07-100%, в целом – 98,32%). Диагностическая значимость также оказалась выше у цитологического исследования по сравнению с ВПЧ тестом.

Таким образом, чувствительность этого сочетания в аспекте выявления патологии составила 38,41%, специфичность – 99,96%, диагностическая значимость – 92,00%.Наибольшая чувствительность отмемчалась в аспекте диагностики ASCUS (47,02%), специфичность – рака шейки матки (100%). Диагностическая значимость была сопоставима для всех вариантов эпителиальной патологии и превышала 94% (табл.3).

Таблица 2.

Специфичность, чувствительность и диагностическая значимость ВПЧ теста и цитологического исследования

Диагностические методы	крит+	крит-	Чувстви-тельность	Специ-фичность	Диагности-ческая значимость
Методика расчета					
патол+	а	с	а/(а+с)	д/(в+д)	(а+д)/ (а+в+с+д)
патол-	в	д			
Патология эпителия ШМ (любой вид)					
ПЦР	1322	63	95,45	86,87	87,98
	1225	8106			
цитология	940	445	67,87	98,32	94,38
	157	9174			
acsus					
ПЦР	644,00	39,00	94,29	81,03	81,88
	1903,00	8130,00			
цитология	622,00	61,00	91,07	99,07	98,56
	93,00	9940,00			
LSIL					
ПЦР	477	21	95,78	79,74	80,49
	2070	8148			
цитология	285	213	57,23	99,94	97,96
	6	10212			
hsil					
ПЦР	194	3	98,48	77,63	78,01
	2353	8166			
цитология	86	111	43,65	99,97	98,94
	3	10516			
карцинома					
ПЦР	7	0	100,00	76,28	76,30
	2540	8169			
цитология	2	5	28,57	100,00	99,95
	0	10709			

Таким образом, исследование показало, что в аспекте выявления патологии эпителия шейки матки положительный ВПЧ тест имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, а положительный результат цитологического исследования – высокую специфичность, но низкую чувствительность. Информативность сочетания положительных результатов ВПЧ и цитологического тестов не имеет преимущества с цитологическим исследованием.

Таблица 3

Специфичность, чувствительность и диагностическая значимость сочетания положительного ВПЧ теста и цитологического исследования

Выявляемая патология	крит+	крит-	Чувстви-тельность	Специ-фичность	Диагн. значимость
ascus	300 / 81	338 / 9997	47,02	99,20	96,09
lsil	105 / 4	393 / 10074	21,08	99,96	94,99
hsil	43 / 1	154 / 10077	21,83	99,99	94,44
c-r	2 / 0	5 / 10078	28,57	100,00	94,06

В ходе исследования всем женщинам с положительным ВПЧ тестом и положительным цитологическим тестом проводилось экспресс-тестирование CIN-DIAG для выявления эпителиальной метаплазии.

Входе теста более, чем у половины женщин (54%) выявлено нормальное функциональное состояние эпителиоцитов, 25% - воспалительные изменения эпителия (светло-зеленое окрашивание тампона), у остальных (21%) – проявления эпителиальной метаплазии.

В ходе исследования анализировалось распределение встречаемости различных вариантов окрашивания в тесте CIN-DIAG по возрастным группам. У женщин старше 50 лет уменьшается частота нормальных результатов теста, что, вероятно объясняется климактерическим синдромом с соответствующими дисгормональными состояниями.

Оценка распределения различных результатов по возрастным декадам обнаружила, что с увеличением возраста обследуемых женщин уменьшается частота нормальных результатов и увеличивается частота патологических – воспалительных изменений и эпителиальной метаплазии (χ^2=42,70, p<0,001; табл.4).

Таблица 4

Частота выявления нормального результата, воспалительных и метапластических изменений шейки матки по результатам CIN-DIAG теста у женщин с показаниями к кольпоскопии по возрастным декадам.

Возрастная группа	Норма	Воспалительные изменения эпителия	Эпителиальная метаплазия
25-35лет	544	182	144
36-45лет	495	179	144
46-55лет	528	231	191
56-65лет	109	172	189
всего	1676	764	668
χ^2	42,70, p<0,001		

В ходе исследования изучалась диагностическая значимость CIN-DIAG теста в аспекте выявления патологии эпителия шейки матки у женщин с показаниями к кольпоскопии (табл.5).

Таблица 5

Чувствительность, специфичность и диагностическая значимость CIN-DIAG теста

Типы ответа теста	крит+	крит-	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая значимость
Все патологические изменения	1381 / 51	4 / 1672	99,71	97,04	98,23
Зеленый, сине-зеленый, синий, черный цвет	661 / 7	41 / 2399	94,16	99,71	98,46
Сине-зеленый, синний, черный цвет	201 / 3	3 / 2901	98,53	99,90	99,81
Черный цвет	7 / 2	0 / 2951	100,00	99,93	95,17

Установлено, что экспресс тест является высоко чувствительным и специфичным, что позволяет использовать его для сужения показаний к кольпоскопии. То есть включить в схему скрининга женщин 25-65 лет с положительным ВПЧ тестом и цитологическим исследованием CIN-DIAG тест для исключения женщин без патологических изменений эпителия шейки матки и с воспалительным поражением эпителия. Таким образом, можно ограничить потребность в кольпоскопии женщинами с признаками метаплазии эпителия шейки матки. Такая модификация алгоритма скрининга позволит уменьшить финансовые, трудовые и временные затраты на кольпоскопию, а также решить проблему недостаточной доступности метода.

Подводя итог, настоящее исследование показало, что экспресс тест CIN-DIAG является чувствительным и специфичным методом выявления патологии эпителия шейки матки, доступным, технически простым, не требующим специального оборудования и персонала. Тест может быть рекомендован к включению в алгоритм скрининга женщин 25-65 лет.

Белок P16INK4A определялся методом иммуногистохимии в клетках слизистой шейки матки. Тестирование проводилось у женщин, положительных по ВПЧ и цитологическому тесту (3108 человек). Белок P16INK4A определен у 398 женщин (12,81%). Наиболее часто белок обнаруживался у женщин в возрасте 51-60 лет, наименее часто – в группе 25-30 лет.

Выделение групп по типу патологических изменений эпителия РШМ показало, что у женщин, у которых не обнаружена патология в процессе кольпоскопии и или обнаружены изменения ASCUS, экспрессия белка P16INK4A не определялась. У женщин с метаплазией класса LSIL экспрессия

P16INK4A отмечалась у 194 человек из 498 (38,96%), в то время как у женщин с метаплазией высокого риска (HSIL) – у 195 женщин из 197 (98,98%), а у женщин с выявленным раком ШМ – в 100% случаев (7 из 7).

В целом у обследованных женщин с патологическими изменениями эпителия шейки матки, обнаруженными в процессе кольпоскопии, белок P16INK4A экспрессировался у 398 человек из 1385 (28,74%). Поскольку частота выявления увеличивалась с увеличением степени метаплазии, этот показатель можно использовать в качестве маркера эпителиальной метаплазии высокого риска.

Среди женщин с положительным ВПЧ и положительным цитологическим тестом обнаружение экспрессии P16INK4A эпителиоцитами шейки матки ассоциируется с увеличением риска рака шейки матки в 48раз, с увеличением риска эпителиальной метаплазии высокой степени (HSIL+карцинома) в 692 раза и с увеличением риска эпителиальной метаплазии любой степени (LSIL+HSIL+карцинома) в 8,86 раз (табл. 6).

Таблица 6

Относительный риск развития рака шейки матки, эпителиальной метаплазии различных степеней у женщин в зависимости от экспрессии p16INK4a эпителиоцитами слизистой шейки матки

Выявляемая патология	P16INK4A+	P16INK4A-	χ^2	ОР
Всего женщин	396	2712		
РШМ	7 (1,77%)	0	42,54, p<0,001	48
HSIL+РШМ	202 (51,01%)	2 (0,07%)	1456,46, p<0,001	692
LSIL+HSIL+РШМ	396 (100%)	306 (11,28%)	1553,34, p<0,001	8,86

Таким образом, исследование показало, что экспрессия P16INK4A эпителиоцитами шейки матки может быть включена в программу скрининга рака шейки матки в качестве маркера эпителиальной метаплазии высокого риска.

В ходе исследования изучалась возможность использования концентрации SCC в качестве маркера риска развития эпителиальной метаплазии и РШМ. С этой целью у всех женщин с показаниями к кольпоскопии измерялась сывороточная концентрация SCC. Этот маркер был обнаружен у 196 женщин из 3108 (6,32%). Анализ частоты положительного SCC теста в зависимости от возраста женщин и в зависимости от результата кольпоскопии не выявил достоверных закономерностей различия по частоте встречаемости выявления SCC. Таким образом, настоящее исследование не выявило значимой диагностической ценности сывороточной концентрации SCC у женщин с показаниями к кольпоскопии.

Четвертая глава диссертации «Алгоритм проведения скрининга патологии эпителия шейки матки» посвящена разработанному в ходе исследования алгоритму скрининга РШМ. В результате настоящего исследования был разработан алгоритм проведения скрининга рака шейки матки у женщин возраста 25-65 лет (рис. 2). Согласно разработанному алгоритму, всем женщинам 25-65лет рекомендуется при первичном скрининге провести ВПЧ ПЦР тест в материале, собранном на шейке матки и цитологическое исследования (PAP) цервикального мазка. В случае обоих отрицательных результатов дальнейшее обследование не рекомендуется. Повторный скрининг рекомендуется через 5 лет.

Женщинам, у которых обнаружены положительный ВПЧ тест и/или патология по результатам цитологического исследования, рекомендуется CIN-DIAG экспресс тест для выявления эпителиальной метаплазии. В случае нормального результата дальнейшее обследование не рекомендуется, повторный скрининг проводится через 3 года по той же программе. В случае светло-зеленого окрашивания рекомендуется лечения воспалительных заболеваний урогенитальной зоны и повторный скрининг для выявления патологии эпителия шейки матки через 3 года.

Женщинам, у которых результат CIN-DIAG свидетельствует о эпителиальной метаплазии (независимо от степени метаплазии), рекомендуется проведение кольпоскопии и биопсия слизистой шейки матки для уточнения степени поражения. Также этим женщинам рекомендуется определение экспрессии p16INK4a слизистой шейки матки. В случае положительного результата, риск развития РШМ следует считать высоким. Лечение проводится согласно результатам кольпоскопии, однако в случае наличия нескольких вариантов лечения, рекомендуется выбирать более агрессивный. В случае отрицательного результата теста p16INK4a, выбор метода лечения зависит от результата кольпоскопии с возможностью органо/ткане-сохраняющего варианта.

В ходе настоящего исследования применение предлагаемого алгоритма позволило активно выявить в ходе скрининга РШМ у 7 женщин, высокую степень эпителиальной метаплазии (HSIL) у 197 женщин и низкую степень метаплазии у 498 женщин (LSIL). Во всех случаях проводилось соответствующее лечение: фотодинамическая терапия (LSIL), петлевая или электроэксцизия шейки матки, конизация, выскабливание цервикального канала и, по показаниям, полости матки (HSIL), надвлагалищной гистрэктомии (HSIL при сохранении патологии после локального лечения).

В 2017г в ходе активного скрининга было выявлено по Андижанской области 307 женщин с впервые выявленным раком шейки матки на 213000 женщин. Всего на учете в 2017г состояло 1553 женщин с раком шейки матки, из них 850 женщин умерли. Применение предлагаемого в настоящем исследовании алгоритма позволяет выявить патологию на ранних стадиях – на стадиях метаплазии низкой и высокой степени, что позволит предотвратить развитие РШМ и снизить не только онкологическую заболеваемость, но и смертность от злокачественных новообразований.

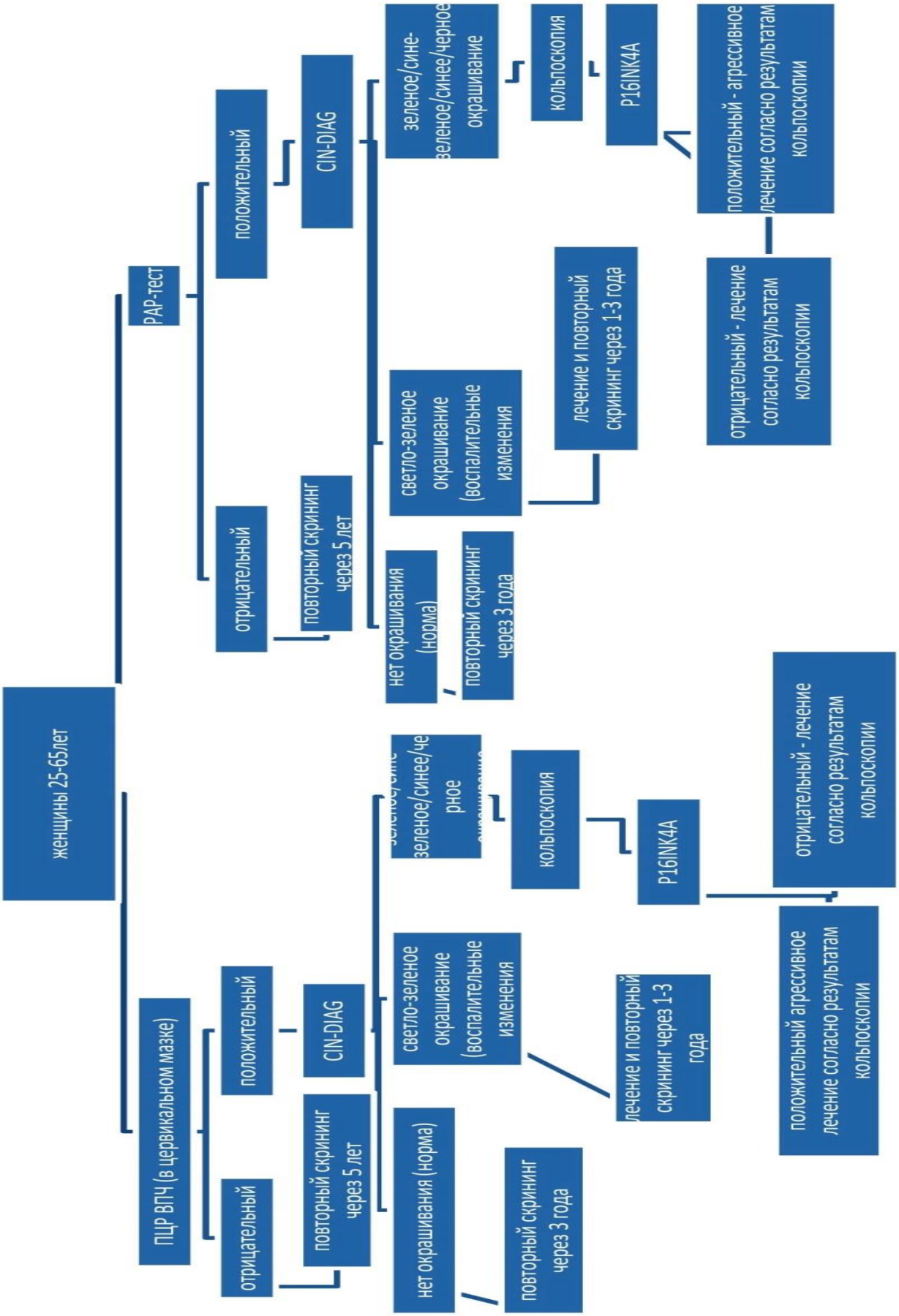


Рис.2. Алгоритм проведения скрининга патологии шейки матки у женщин 25-65 лет

Таким образом, проведенное исследование включало скрининг патологии эпителия шейки матки у женщин 25-65 лет. Было обследовано 10716 женщин. Всем было проведено ВПЧ и цитологическое тестирование с последующим обследованием, согласно разработанного алгоритма и позволило выявить эпителиальную метаплазию у 702 женщин (0,70%) и разработать индивидуальный план своевременного лечения с целью предотвращения развития злокачественного новообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин 25-65 лет патология эпителия шейки матки выявляется у 12,92%, в том числе ASCUS – 6,37%, LSIL – 4,65%, HSIL – 1,84%, карцинома – 0,07% (данные кольпоскопии).

2. Определение ВПЧ методом ПЦР в слизистой шейки матки в процессе скрининга выявляется у 23,77% женщин. Частота инфицирования снижается с увеличением возраста обследуемых. Чувствительность ВПЧ в качестве скрининга HSIL составляет 98,48%, РШМ – 100%, специфичность – 77,63% и 76,28%, диагностическая значимость – 78,01% и 76,30%, соответственно.

3. Первичный цитологический скрининг выявил патологию эпителия ШМ у 10,24% женщин без значимых возрастных различий. Выявлена низкая чувствительность цитологического исследования в аспекте выявления метапластических изменений эпителия шейки матки (сравнение с кольпоскопическим диагнозом, $p<0,001$). Чувствительность цитологического РАР исследования в качестве скрининга HSIL составляет 43,65%, РШМ – 28,57%, специфичность – 99,97% и 100%, диагностическая значимость – 98,94% и 99,95%, соответственно.

4. Комбинация положительного ВПЧ и цитологического исследования в качестве маркера риска не увеличивает диагностическую ценность первичного скрининга, основанного на использовании методов изолированно (чувствительность в качестве скрининга HSIL 21,83%, РШМ – 28,57%, специфичность – 99,99% и 100%, диагностическая значимость – 94,44% и 94,06%, соответственно).

5. Экспресс-тест CIN-DIAG обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической ценностью в аспекте выявления эпителиальной метаплазии высокой степени и РШМ (98,53% и 100%, 99,90% и 99,93% и 99,81 и 95,17%, соответственно).

6. Обнаружение экспрессии белка P16INK4A эпителиоцитами ШМ увеличивает риск эпителиальной метаплазии любой степени в 8,86 раз, эпителиальной метаплазии высокой степени – в 692 раза, РМШ в 48раз.

7. Определение белка SCC в сыворотке женщин с положительными ВПЧ тестом или цитологическим исследованием не имеет диагностического значения в аспекте риска РШМ.

8. Применение предлагаемого алгоритма скрининга РШМ позволяет обнаружить метаплазию эпителия ШМ на ранних стадиях (предрак) и снизить потребность в кольпоскопии в 4,65раз (до 6,33% от всей таргетной популяции).

THE SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

ISAKOVA DILNOZAXON BAKHTIYOROVNA

NEW INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN EARLY DIAGNOSIS, PREVENTION, PREDICTION OF PRECANCEROUS AND CANCEROUS DISEASES OF THE CERVIX

14.00.43 - Preventive medicine

ABSTRACT OF PhD DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES

ANDIJAN – 2022

Subject of the doctoral dissertation (PhD) was registered in the Hihger Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2021.2.PhD/Tib1191.

The dissertation is carried out at the Andijan State Medical Institute.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council (www.adti.uz) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Mamarasulova Dilfuzahon Zakirzhanovna** doctor of medical sciences, docent
Official opponents:	**Yakubova Oltinoy Abduganiyevna** doctor of medical sciences, docent
	Uzbekova Nelli Rafikovna doctor of medical sciences, docent
Leading organization:	**Samarkand State Medical University**

The dissertation will be defended on «9» december 2022 at 10 p.m. hours at the meeting of the Scientific Council PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan city, Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number №1) (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

Abstract of the dissertation sent out on «28» november 2022.
(mailing report № 3 of 28.11 2022).

X.X. Tursunov
Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical science, docent

M.A. Jurayeva
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical science, docent

N.S. Mamasoliyev
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for the awarding of academic degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to optimize the screening of precancerous and cancerous diseases of the cervix through a new innovative approach to early diagnosis and prediction of dysplasia and cervical cancer applicable and effective in the conditions of Uzbekistan.

The object of the study was 10716 women of the city of Andijan, who underwent preventive examinations from 2020 to 2021, as well as all patients who applied for precancerous and cancerous cervical diseases to the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The scientific novelty of the research is as follows:

the possibility of screening cervical cancer with the use of HPV testing and cytological examination by the Papanicolaou method with the determination of the sensitivity and specificity of these methods on the model of the Andijan region was determined;

the possibility of using the CIN-DIAG rapid test as a second stage of screening to identify women with a high risk of epithelial metaplasia was determined;

the informativeness of determining the expression of the P16INK4A protein by cervical epithelial cells as a marker of a high risk of developing cervical cancer was evaluated;

it has been proven inappropriate to determine the tumor marker SCC in the serum of women with a positive HPV test or cytological examination in terms of the risk of developing cervical cancer;

an algorithm for screening tactics for precancerous and cancerous diseases of the cervix was developed for early diagnosis and management of women with pathology detected during screening.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on optimizing the screening of precancerous and cancerous diseases of the cervix in the conditions of Uzbekistan:

methodological recommendations "Algorithm for screening of precancerous pathology of the cervical epithelium" were developed (reference of the Ministry of Health No. 08-20182 dated July 14, 2022). The proposed recommendations made it possible to optimize the screening system for precancerous and cancerous diseases of the cervix;

the obtained scientific results are implemented in the practice of the Andijan Regional Perinatal Center and the Multidisciplinary Central Polyclinic of the city of Andijan (certificate of the Ministry of Health No. 08-20182 dated July 14, 2022). The results of the implementation improved the early detection of cervical cancer, allowed to reduce the length of the patient's stay in the hospital, improve the results of radical treatment and the quality of life of patients.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of text material is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исакова Д.Б. Анализ встречаемости предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста по Андижанской области // Журнал “Новый день в медицине”. 2019. №3(27) С.107-109. (14.00.00. №22)
2. Исакова Д.Б., Мамарасулова Д.З. Изучение клинических особенностей рака шейки матки в андижанской области // Журнал “Новый день в медицине”. 2020. №4(34) С.163-167. (14.00.00. №22)
3. Мамарасулова Д.З., Исакова Д.Б., Абдуллахонова Г.Б. Эпидемиология, возможность профилактики и роль цитологии в скрининге поражений шейки // Журнал “Вестник врача”. 2022. №1(102) С.154-157. (14.00.00. №20).
4. Мамарасулова Д.З., Исакова Д.Б., Абдуллахонова Г.Б. Тестирование вируса папилломы человека в первичном скрининге патологии шейки матки // Журнал “Вестник врача”. 2022. №1(102) С.158-161. (14.00.00. №20).
5. Isakova D., Farmankulova Y., Matkarimov B., Solieva R., Mamarasulova D. To examine clinical characteristics for the detection of cervical cancer, according to a checkup in Andijan region // International Journal of Current Research and Review. 2020. Volume-12. Issue-14. P.28-32. doi: http://dx.doi.org/10.31782/IJCRR.2020.12146 (Scientific Journal Impact Factor – 6.1).
6. Isakova D., Inakova Z., Solieva R., Matkarimov B., Farmankulova Y., Mamarasulova D. Clinical echocolpocsopy features of cervical cancer // The american journal of medical sciences and pharmaceutical research. 2020. Volume-2. Issue-7. P.123-129. doi: https://doi.org/10.37547/TAJMSPR/Volume02Issue07-16 (Scientific Journal Impact Factor – 5.64).

II бўлим (II часть; II part)

7. Исакова Д.Б., Мамарасулова Д.З. Алгоритм скрининга предраковой патологии эпителия шейки матки // Методические рекомендации. АГМИ. Ташкент, 2022. 26 стр.
8. Мамарасулова Д.З., Исакова Д.Б. Способ ранней диагностики злокачественного новообразовании шейки матки // Патент на полезную модель №FAP 01484 от 13.03.2020.
9. Исакова Д.Б., Мамарасулова Д.З. Способ прогнозирования и раннего выявления рака шейки матки при интраэпителиальной цервикальной неоплазии // Патент на полезную модель №FAP 01694 от 18.08.2021.
10. Маматова М.Р., Исакова Д.Б. Роль вирусной инфекции в развитии онкологической патологии // Materialy XV Meztnarodni venecko-prakticka conference, 22-30 serpna, 2019. Praha. P.9-10.

11. Маматова М.Р., Исакова Д.Б. Современные проблемы реабилитации в онкологии // Материалы XVII научно-практической конференции посвященной 75-летию ЮУГМУ, 10 октября, 2019 г. Челябинск. С.78.

12. Исакова Д.Б. Инновационные подходы к диагностике предрака и рака шейки матки у женщин // Материалы научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», 11-12 июнь, 2020 г. Андижан. С.700.

13. Исакова Д.Б. Результаты внедрения новых организационных форм пути оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки // Материалы научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», 11-12 июнь, 2020 г. Андижан. С.701.

14. Исакова Д.Б. Бачадон бўйни саратони ва саротан касалликларини профилактика текширувлари ёрдамида аниқлаш бўйича ягона дастурни ишлаб чиқиш // «Профилакти тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» мавзусидаги илмий-амалий анжумани материаллари, 11-12 июнь, 2020 й. Андижон. 744-Б.

15. Мамарасулова Д.З., Исакова Д.Б., Туланов Д.Ш., Мамарасулова С.Р. Гинекологический анамнез больных с предраковыми и фоновыми заболеваниями шейки матки по данным Андижанского филиала РСНПМЦ онкологии и радиологии // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», 17 май, 2020 г. Андижан. С.266-267.

16. Isakova D.B., Mamarasulova D.Z., Almuxammedova B.G. Oncoepidemiological state of morbidity and mortality of precancer and cancer diseases of the cervix // Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2021. Volume-2. Issue-2. P.34-38.